

**Ébauche d'évaluation préalable**  
**Groupe des triazines et du triazole**

**Numéros de registre du Chemical Abstracts Service**  
**61-82-5**  
**2893-78-9**  
**3089-11-0**

**Environnement et Changement climatique Canada**  
**Santé Canada**

**Février 2019**

## Résumé

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* (LCPE), la ministre de l'Environnement et la ministre de la Santé ont produit une ébauche d'évaluation préalable portant sur trois des six substances appelées à l'origine « groupe du triazole » et « groupe des cyanurates » dans le Plan de gestion des produits chimiques (PGPC). Ces deux groupes ont depuis été fusionnés et sont désormais appelés collectivement le groupe des triazines et du triazole. Ces substances ont été déclarées prioritaires aux fins d'évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation du paragraphe 73(1) de la LCPE ou ont été jugées prioritaires, car elles suscitent des inquiétudes quant à la santé humaine. Deux des six substances ont été jugées peu préoccupantes selon une autre évaluation, et les décisions proposées quant à ces substances sont présentées dans un rapport distinct.<sup>1</sup> L'autre substance sera évaluée individuellement dans une évaluation préalable à venir.<sup>2</sup> Nous désignerons ci-après les trois substances visées par la présente évaluation préalable en tant que groupe des triazines et du triazole.

### Substances du groupe des triazines et du triazole

N° CAS <sup>a</sup>	Nom dans la LIS	Nom commun
61-82-5	1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-amine	Amitrole
2893-78-9	1,3-dichloro-1,3,5-triazine-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )trione, sel de sodium	Dichloroisocyanurate de sodium (DCCNa)
3089-11-0 <sup>b</sup>	<i>N,N,N',N',N'',N''</i> -hexakis(méthoxyméthyl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine	Hexa(méthoxyméthyl)mélamine

<sup>a</sup> Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (No CAS) est la propriété de l'American Chemical Society. Toute utilisation ou redistribution, sauf quand cela est requis dans le cadre d'exigences réglementaires et/ou pour des rapports au gouvernement du Canada quand les renseignements ou les rapports sont requis par la loi ou une politique administrative, est interdite sans autorisation préalable de l'American Chemical Society.

<sup>b</sup> Cette substance n'a pas été identifiée en vertu du paragraphe 73(1) de la LCPE, mais est visée par la présente évaluation, car elle est déclarée prioritaire, puisqu'elle suscite des inquiétudes quant à la santé humaine.

Aucune substance qui fait partie du groupe des triazines et du triazole n'a été désignée naturelle. Selon de l'information présentée par suite des collectes qui relèvent de l'article 71 de la LCPE et au moyen de suivis ciblés auprès de parties intéressées, l'amitrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine n'auraient pas été fabriqués en quantité supérieure au seuil de déclaration dans l'année de déclaration 2008 ou 2011. Ces trois substances ont été déclarées importées au Canada en quantités

---

<sup>1</sup>Les conclusions établies pour les substances portant les numéros CAS 101-37-1 et 288-88-0 sont fournies dans l'ébauche d'évaluation préalable des substances reconnues comme suscitant peu de préoccupations selon la Classification du risque écologique des substances organiques (CRE) et l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances.

<sup>2</sup>Les conclusions établies pour les substances portant le numéro CAS 121-82-4 seront fournies dans une ébauche d'évaluation préalable future.

annuelles totales qui varient de moins de 100 kg à 1 000 000 kg dans l'année de déclaration 2008 ou 2011. Au Canada, l'amtrole ne serait pas présent en quantité supérieure au seuil de déclaration dans des produits commerciaux ou de consommation. De plus, au Canada, l'amtrole est homologué comme herbicide. En 2014, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a mené une nouvelle évaluation de l'amtrole et a par la suite entrepris d'éliminer progressivement son utilisation en tant qu'herbicide, à l'exception de son utilisation sur les plants d'épinettes à racines nues en pépinière (couches de semis). En avril 2018, l'ARLA a entamé un examen spécial de l'amtrole à la suite du non-renouvellement des utilisations à titre de pesticides (car elles ne sont plus autorisées) dans l'Union européenne. Le DCCNa est utilisé dans de nombreux produits de lutte antiparasitaire (p. ex. algicides, bactéricides et fongicides et en tant que désinfectant). De plus, le DCCNa peut être utilisé dans divers autres produits, y compris les produits de traitement de l'eau, les produits de nettoyage et les désinfectants. L'hexa(méthoxyméthyl)mélamine peut être utilisée en tant qu'agent de réticulation pouvant servir dans les matériaux d'emballage alimentaire et d'autres usages commerciaux.

Les risques pour l'environnement associés aux substances du groupe des triazines et du triazole ont été caractérisés au moyen de la Classification du risque écologique (CRE) des substances organiques, méthode fondée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition, dont une pondération des éléments de preuve, pour déterminer la classification des risques. Les profils des dangers reposent principalement sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, aux seuils de toxicité interne établis dans le réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Parmi les paramètres pris en compte pour les profils d'exposition, on retrouve la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport à grande distance. Une matrice de risque est utilisée pour attribuer aux substances un degré de préoccupation potentielle faible, moyen ou élevé, selon leurs profils de danger et d'exposition. Selon l'issue de l'analyse de la CRE, les trois substances qui font partie du groupe des triazines et du triazole sont jugées peu susceptibles de nuire à l'environnement.

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente évaluation préalable, l'amtrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine présentent un faible risque d'avoir des effets nocifs sur l'environnement. Il est proposé de conclure que l'amtrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou une concentration, ou encore dans des conditions, de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

Parmi les effets sur la santé humaine préoccupants de l'amtrole se trouvent la toxicité pour la reproduction et la cancérogénicité. Peu de données existent sur les effets sur la santé, rattachés au DCCNa. Une substance chimique analogue, le cyanurate de sodium/l'acide cyanurique, a servi à la lecture croisée. Le DCCNa et le cyanurate de

sodium/l'acide cyanurique ont fait l'objet d'un examen international du Comité mixte Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO)-Organisation mondiale de la Santé (OMS) d'experts des additifs alimentaires (JECFA). Le JECFA a dégagé des effets préoccupants pour la santé du cyanurate de sodium, dont les effets sur les voies urinaires et le cœur mesurés dans des études de laboratoire. Ces effets du DCCNa sont jugés critiques.

Les données sur les effets sur la santé, propres à l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine sont restreintes. Une substance chimique analogue, la mélatamine, a servi à la lecture croisée. Des études en laboratoire menées avec la mélatamine ont indiqué que les effets sur la vessie et le système urinaire sont les effets critiques à retenir pour cette évaluation, en plus de la cancérogénicité potentielle.

Étant donné que l'amitrole n'est pas destiné aux consommateurs au Canada, le risque potentiel pour la santé humaine est estimé faible. Les marges d'exposition entre les niveaux d'exposition de la population générale canadienne associés à une utilisation du DCCNa sans lien avec les pesticides dans les comprimés de purification d'eau et les produits de nettoyage et les doses critiques ont été jugées adéquates et capables de dissiper les incertitudes dans les bases de données des effets pour la santé et les expositions. Dans le même ordre d'idées, pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine, les marges entre les niveaux d'exposition de la population générale par suite de sa présence théorique dans l'eau potable et les doses critiques ont été jugées adéquates pour dissiper les incertitudes dans les bases de données des effets pour la santé et les expositions.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que l'amitrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine ne satisfont pas au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Par conséquent, nous proposons de conclure que l'amitrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

## Table des matières

Résumé .....	i
<b>1. Introduction</b> 1 .....	<b>1</b>
<b>2. Identité des substances</b> 3.....	<b>3</b>
2.1 Sélection d'analogues et utilisation de modèles de relation structure-activité (quantitatifs) 3.....	4
<b>3. Propriétés physiochimiques</b> 5 .....	<b>6</b>
<b>4. Sources et utilisations</b> 6 .....	<b>6</b>
<b>5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement</b> 8.....	<b>9</b>
5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement 8 .....	9
<b>6. Risque d'effets nocifs sur la santé humaine</b> 10.....	<b>12</b>
6.1 Évaluation de l'exposition 10.....	12
6.2 Évaluation des effets sur la santé 13 .....	17
6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine 17 .....	22
6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine 20.....	25
<b>7. Conclusions</b> 20.....	<b>26</b>
<b>Références</b> 21 .....	<b>27</b>
<b>Annexe A Exposition humaine estimative aux triazines et au triazole</b> 26.....	<b>33</b>
<b>Annexe B Méthode de lecture croisée</b> 28.....	<b>35</b>

### Liste des tableaux et des figures

Tableau 21.-Identité des substances 3.....	3
Tableau 22.-Identité des analogues 4 .....	4
Tableau 31.-Étendue des propriétés physicochimiques expérimentales et prédites (à température standard) d'analogues des substances du groupe des triazines et du triazole (n = 3) 5.....	6
Tableau 41.-Résumé des données sur la fabrication et l'importation au Canada de substances du groupe des triazines et du triazole obtenues à la suite des collectes de données menées en vertu de l'article 71 de la LCPEa 6 .....	6
Tableau 61.-Expositions estimatives au DCCNa de la population générale canadienne 13 .....	17
Tableau 62.-Estimations de l'exposition pertinente et niveaux d'effet critique du DCCNa et marges d'exposition pour la détermination du risque 18.....	23
Tableau 63.-Estimations de l'exposition pertinente et niveaux d'effet critique de l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine et marges d'exposition pour la détermination du risque 19 .....	24

## 1. Introduction

En vertu de l'article 68 ou 74 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement 1999* (LCPE) (Canada, 1999), la ministre de l'Environnement et la ministre de la Santé ont produit une ébauche d'évaluation préalable portant sur trois des six substances appelées à l'origine « groupe du triazole » et « groupe des cyanurates » dans le Plan de gestion des produits chimiques, afin de déterminer si ces substances présentent ou peuvent présenter un risque pour l'environnement ou la santé humaine. Ces deux groupes ont depuis été fusionnés et sont désormais appelés collectivement le groupe des triazines et du triazole. Les substances de ce groupe ont été désignées prioritaires aux fins de l'évaluation, car elles satisfont aux critères de catégorisation énoncés au paragraphe 73(1) de la LCPE ou suscitent des inquiétudes quant à la santé humaine (ECCC, SC [modifiée 2017]).

Deux des six substances (dont les numéros CAS sont 101-37-1 et 288-88-0) ont été évaluées selon les documents « Classification du risque écologique (CRE) des substances organiques » et « l'Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances » (ECCC 2016a; Santé Canada 2016), et ont été jugées peu préoccupantes pour la santé humaine et pour l'environnement.<sup>3</sup> Elles ne seront donc plus prises en compte dans ce rapport. Les conclusions tirées pour ces deux substances sont données dans l'ébauche d'évaluation préalable « Substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques et l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances » (ECCC, SC, 2017). Une autre des six substances, l'hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine (n° CAS 121-82-4), fera partie d'une évaluation préalable future. Nous désignerons ci-après les trois substances visées par la présente évaluation préalable comme le groupe des triazines et du triazole.

Le DCCNa et deux substances analogues ont été examinés à l'échelle mondiale par l'intervention du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA, 2004). Une évaluation existe déjà à ce sujet. L'amtrole et le DCCNa ont pour leur part été évalués au Canada par le concours de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada (Santé Canada, 2006, 2014) et un analogue de l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine utilisé dans cette évaluation a été évalué par Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) et Santé Canada (SC) dans le cadre du Plan de gestion des produits chimiques (PGPC) (ECCC, SC 2016). Ces évaluations font l'objet d'examen rigoureux (dont un examen par les pairs).

---

<sup>3</sup>Le numéro de registre du Chemical Abstracts Service (no CAS) est la propriété de l'American Chemical Society et toute utilisation ou redistribution, sauf quand cela est requis pour des exigences réglementaires et/ou pour des rapports au gouvernement du Canada quand l'information et les rapports sont requis en vertu d'une loi ou d'une politique administrative, est interdite sans autorisation écrite préalable de l'American Chemical Society.

Santé Canada juge ces évaluations fiables; elles ont d'ailleurs été utilisées pour caractériser les effets sur la santé dans cette évaluation préalable. De plus, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESA 2014), l'Environmental Protection Agency des États-Unis (EPA 1988, 1992, 1996, 2006), la Commission européenne (CE 2001), l'Agence européenne des produits chimiques (AEPC 2008, 2016), le National Toxicology Program des États-Unis (NTP 2016) et le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC 2001, 2018) ont mené d'autres examens ou classifications internationaux pour les substances qui font partie du groupe des triazines et du triazole. Ils ont contribué à caractériser les effets sur la santé dans cette évaluation préalable.

Les risques écologiques des substances du groupe des triazines et du triazole ont été caractérisés selon l'approche CRE (ECCC 2016a). La CRE décrit le danger posé par une substance en utilisant des paramètres clés que sont le mode d'action toxique, la réactivité chimique, les seuils de toxicité interne dérivés du réseau alimentaire, la biodisponibilité et l'activité chimique et biologique. La CRE tient compte de l'exposition possible des organismes dans des environnements terrestres ou aquatiques, sur la base de facteurs comme la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le potentiel de transport atmosphérique sur une grande distance. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de circonscrire les substances nécessitant une évaluation poussée de leur potentiel d'effets nocifs sur l'environnement ou présentant une faible probabilité d'effets nocifs sur l'environnement.

La présente ébauche d'évaluation préalable tient compte des renseignements sur les propriétés chimiques, le devenir dans l'environnement, les dangers, les utilisations et l'exposition, ainsi que des renseignements supplémentaires soumis par les parties intéressées. Les données pertinentes pour les évaluations des effets sur la santé humaine ont été relevées jusqu'en avril 2018. Nous avons utilisé des données empiriques tirées d'études clés ainsi que certains résultats de modélisation pour tirer les conclusions que nous proposons. Lorsqu'ils étaient disponibles et pertinents, les renseignements contenus dans les évaluations effectuées par d'autres instances ont été utilisés.

La présente ébauche d'évaluation préalable a été préparée par le personnel des programmes d'évaluation des risques de la LCPE travaillant à Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada. Elle inclut des intrants d'autres programmes de ces ministères. La partie de l'évaluation du risque écologique repose sur le document de la CRE (publié le 30 juillet 2016), lequel a fait l'objet d'un examen externe par des pairs et d'une période de consultation publique de 60 jours. Bien que les commentaires externes fussent pris en compte, Santé Canada et Environnement et Changement climatique Canada assument l'entière responsabilité du contenu final et des conclusions de la présente évaluation préalable.

La présente ébauche d'évaluation préalable repose sur des renseignements permettant de déterminer si les substances satisfont aux critères énoncés à l'article 64 de la LCPE. Pour ce faire, les renseignements scientifiques ont été étudiés et intégrés à une

approche fondée sur le poids de la preuve et le principe de prudence.<sup>4</sup> Dans le présent document, nous présentons ces renseignements essentiels et les éléments sur lesquels se fondent les conclusions proposées.

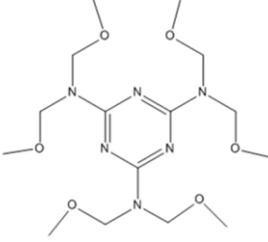
## 2. Identité des substances

Le numéro de registre du CAS, le nom dans la Liste intérieure des substances (LIS) et le nom courant de chaque substance du groupe des triazines et du triazole sont présentés au tableau 2-1.

Tableau 2-1.2 Identité des substances

N° CAS	Nom dans la LIS Nom commun	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
61-82-5	1H-1,2,4-triazole-3-amine (amitrole)	 <chem>C2H4N4</chem>	84,1
2893-78-9	1,3-dichloro-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)trione, sel de sodium (DCCNa)	 <chem>C3Cl2N3NaO3</chem>	219,9

<sup>4</sup>Pour déterminer si un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE sont satisfaits, on part d'une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés aux expositions dans l'environnement général. Pour les humains, cela comprend, sans toutefois s'y limiter, les expositions par l'air ambiant ou intérieur, l'eau potable, les aliments et les produits de consommation. Une conclusion faite dans le cadre de la LCPE n'est pas pertinente pour une évaluation relative aux critères de risque spécifiés dans le *Règlement sur les matières dangereuses* faisant partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au Travail (SIMDUT) couvrant l'utilisation des produits sur le lieu de travail ni n'empêche une telle évaluation. De même, une conclusion s'appuyant sur les critères définis à l'article 64 de la LCPE n'empêche pas la prise de mesures en vertu d'autres articles de la LCPE ou d'autres lois.

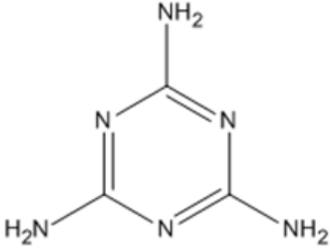
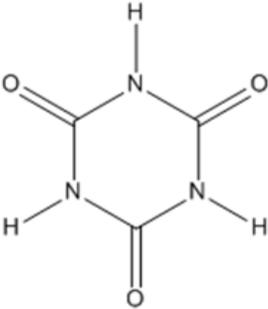
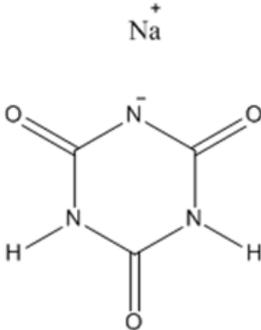
N° CAS	Nom dans la LIS Nom commun	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
3089-11-0	<i>N,N,N',N',N'',N''</i> -hexakis(méthoxyméthyl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine Hexa(méthoxyméthyl)mélamine	 $C_{15}H_{30}N_6O_6$	390,4

## 2.1 Choix des analogues et utilisation de modèles(Q)SAR

Une méthode de lecture croisée au moyen de données d'analogues et des résultats des modèles de relations (quantitatives) structure-activité ([Q]SAR), le cas échéant, a été utilisée pour éclairer l'évaluation relative à la santé humaine. Les analogues choisis étaient de structure ou de fonctionnalité similaires aux substances de ce groupe (toxicocinétique et propriétés physico-chimiques similaires), et les données empiriques pertinentes de ces analogues pouvaient servir à effectuer une lecture croisée avec des substances sur lesquelles on disposait de peu de données empiriques. Ainsi, on a déterminé l'applicabilité des modèles (Q)SAR au cas par cas. Les précisions sur les données de lectures croisées et les modèles (Q)SAR choisis pour éclairer les évaluations des effets des substances du groupe des triazines et du triazole sur la santé humaine sont donnés plus loin, dans les sections pertinentes du présent rapport et dans l'annexe B.

Les données sur l'identité et la structure chimique des analogues utilisées pour étayer la présente évaluation sont présentées au tableau 2-2.

### Tableau 2-2.22 Identité des analogues

N° CAS	Nom dans la LIS Nom commun	Structure chimique et formule moléculaire	Masse moléculaire (g/mol)
108-78-1	1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (mélamine)	 <p style="text-align: center;"><math>C_3H_6N_6</math></p>	126,1
108-80-5	1,3,5-triazine-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trione (acide cyanurique)	 <p style="text-align: center;"><math>C_3H_3N_3O_3</math></p>	129,1
2624-17-1	1,3,5-triazine-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i> )-trione, sel monosodique (cyanurate de sodium)	 <p style="text-align: center;"><math>C_3H_2N_3NaO_3</math></p>	151,1

La mélamine (n° CAS 108-78-1) a été utilisée en tant qu'analogue pour appuyer l'évaluation des effets sur la santé humaine de l'héxa(méthoxyméthyl)mélamine. Ce choix a été estimé indiqué, d'après les similitudes structurales, dont un noyau mélamine, ainsi que des similitudes chimiques, dont une capacité semblable d'être métabolisée.

Deux des analogues choisis pour le DCCNa, soit l'acide cyanurique (n° CAS 108-80-5) et le cyanurate de sodium (n° CAS 2624-17-1), sont l'acide et le sel correspondants de chacun. Les analogues ont une structure semblable à celle du DCCNa, à la différence qu'ils sont non chlorés. L'acide non chloré, l'acide cyanurique, est la substance qui atteint le tube digestif après que les métabolites du DCCNa entrent en contact avec la salive (JECFA, 2004). Cet acide et son sel correspondant ont été utilisés pour appuyer l'évaluation de la santé humaine menée par le JECFA au sujet du DCCNa (JECFA, 2004).

### 3. Propriétés physiques et chimiques

Nous donnons dans le tableau 3-1 un résumé des propriétés physiques et chimiques des substances du groupe des triazines et du triazole. D'autres propriétés physiques et chimiques sont présentées dans ECCC (2016b).

**Tableau 3-1.3-1 Étendue des propriétés physio-chimiques expérimentales et prédites (à température standard) du groupe des triazines et du triazole (n = 3)**

Propriété	Portée	Type de données	Principales références
Pression de vapeur (Pa)	$1,94 \times 10^{-12}$ – $5,87 \times 10^{-5}$	Expérimental/ modélisation <sup>a</sup>	ECHA, 2017a; EPI Suite, c2000–2012
Hydrosolubilité (mg /L)	149,3– $2,80 \times 10^5$	Expérimental/ modélisation <sup>a</sup>	ECHA, 2017a; EPI Suite, c2000–2012
Log K <sub>oe</sub> (sans dimension)	-0,97–1,61	Expérimental/ modélisation <sup>a</sup>	ECHA, 2017a; EPI Suite, c2000–2012

Abréviation : K<sub>oe</sub> = coefficient de distribution octanol-eau.

<sup>a</sup> Les valeurs représentées ont servi à décrire certaines propriétés physiques et chimiques du DCCNa et de l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine.

### 4. Sources et utilisations

Toutes les substances du groupe des triazines et du triazole ont fait l'objet d'une collecte de données menée en vertu des avis de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada, 2009, 2013). Tableau 4-1.4-1

**Tableau 4-1.4-1 Résumé des données sur la fabrication et l'importation au Canada de substances du groupe des triazines et du triazole obtenues à la suite d'une collecte de données menée en vertu de l'article 71 de la LCPE<sup>a</sup>**

Nom commun	Quantité produite (kg)	Quantité importée (kg)	Référence de l'enquête
Amitrole	<100	<100	Environnement Canada, 2009 <sup>b</sup>
DCCNa	<100	100 000– 1 000 000	Environnement Canada, 2013

Hexa(méthoxyméthyl)mélatamine	<100	100 000– 1 000 000	Environnement Canada, 2013
-------------------------------	------	-----------------------	-------------------------------

<sup>a</sup> Les valeurs représentent les quantités déclarées dans le cadre des enquêtes réalisées en vertu de l'article 71 de la LCPE (Environnement Canada, 2009 et 2013). Voir les collectes de données, où se trouvent les inclusions et les exclusions spécifiques (annexes 2 et 3).

<sup>b</sup> Les volumes ont été actualisés en fonction du suivi ciblé auprès de parties intéressées effectué en 2018.

Selon de l'information envoyée dans le cadre d'une collecte de données de l'article 71 prévue par la LCPE et d'un suivi ciblé effectué auprès des parties intéressées, l'amtrole ne serait pas présente dans des produits commerciaux ou de consommation à des valeurs excédant le seuil de déclaration (Environnement Canada, 2009; communication personnelle, courriels de parties intéressées au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée). Au Canada, l'amtrole est présente dans un herbicide homologué, mais le produit n'a pas été vendu au Canada dans les deux dernières années et on ne s'attend pas à ce qu'il soit vendu dans un avenir prévisible (communication personnelle, courriels de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, SC, et d'une partie intéressée au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée). L'ARLA a mené une réévaluation de l'amtrole, et, ainsi, a entrepris d'éliminer progressivement son utilisation à titre de pesticide, à l'exception de plants d'épinettes à racines nues en pépinière (couches de semis) (Santé Canada, 2014). De plus, l'ARLA a récemment entamé un examen spécial de l'amtrole prévu par le paragraphe 17(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* (communication personnelle, courriel de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée). L'amtrole ne se trouve pas dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) ([version de 2017]). L'amtrole n'est pas un additif alimentaire autorisé au Canada (communication personnelle, courriel de la Direction des aliments au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, 2017, source non citée). Aucune utilisation esthétique n'a été cernée pour l'amtrole au Canada. De plus, l'amtrole ne figure pas dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, 2017, source non citée; BDIPSN [modifiée 2018]; BDPSNH [modifiée 2018]). L'amtrole a été cité pour d'autres utilisations sans lien avec les pesticides, dont des lubrifiants à moteur, qui devraient être des utilisations spécialisées non pertinentes pour les consommateurs (p. ex. FDS, 2015a, 2015b). Aucune utilisation destinée aux consommateurs n'a été relevée pour l'amtrole au Canada.

Selon l'information envoyée aux termes d'une collecte de données prescrite par l'article 71 de la LCPE, le DCCNa est utilisé pour le traitement de l'eau ainsi que la lessive et le lavage de la vaisselle, où il pourrait être destiné aux consommateurs (Environnement Canada, 2013). Le DCCNa est une matière active dans des produits de lutte antiparasitaire, principalement dans les algicides et bactéricides pour piscines (communications personnelles, courriels de l'Agence de

réglementation de la lutte antiparasitaire, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2017, source non citée). Au Canada, le DCCNa peut être utilisé dans des additifs indirects en tant que composante dans la formulation de produits de traitement de l'eau de recirculation fermée, où l'eau traitée n'entrera pas en contact avec les aliments. Il peut également être utilisé en tant que composante dans les détergents à vaisselle et les nettoyants et désinfectants pour surfaces qui entrent en contact avec les aliments, suivis par un rinçage à l'eau potable, et dans les désinfectants pour surfaces auxquelles les aliments sont exposés sans qu'il y ait rinçage à l'eau potable au Canada (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée). Au Canada, le DCCNa est un ingrédient actif dans différents désinfectants dans des établissements alimentaires, des hôpitaux et établissements de soins, des granges et des milieux institutionnels et industriels, selon la Base de données sur les produits pharmaceutiques interne (BDPP [modifiée 2017]; communication personnelle, courriels de la Direction des produits thérapeutiques, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée). Le DCCNa n'est pas autorisé dans les additifs alimentaires au Canada (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, 2017, source non citée). Aucune utilisation esthétique n'a été cernée pour le DCCNa au Canada. De plus, le DCCNa ne figure pas dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, 2017, source non citée; BDIPSN [modifiée 2018]; BDPSNH [modifiée 2018]). Le DCCNa peut être utilisé dans différents produits de nettoyage et de traitement de l'eau potable et dans des produits désinfectants (p. ex. FDS, 2010, 2015c, 2017a, 2017b).

L'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine est utilisée dans les peintures et revêtements, ainsi que dans des applications automobiles, aériennes et de transport. Aucune utilisation destinée aux consommateurs n'est toutefois signalée (Environnement Canada, 2013). L'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine ne figure pas à la liste Information sur les produits antiparasitaires de l'ARLA ni à la Liste des produits de formulation de l'ARLA (communication personnelle, courriels de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, source non citée). Au Canada, l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine peut servir dans du matériel d'emballage alimentaire en tant que composants d'adhésifs (n'entrant pas en contact avec les aliments), dans les revêtements intérieurs de cannettes et dans des filtres (pour le jus). Aucune utilisation de la substance à titre de composante d'additifs indirects n'a été relevée. De plus, l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine n'est pas un additif alimentaire autorisé au Canada (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, 2017, source non citée). L'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine ne se trouve pas dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques interne (BDPP [modifiée 2017]).

Aucune utilisation esthétique n'a été cernée pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine au Canada. De plus, l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine ne figure pas dans la Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels (BDIPSN) ni dans la Base de données sur les produits de santé naturels homologués (BDPSNH) (communication personnelle, courriels de la Direction de la sécurité des produits de consommation, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, Santé Canada, 2015, 2017, source non citée; BDIPSN [modifiée 2018]; BDPSNH [modifiée 2018]). L'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine peut servir d'agent de réticulation, peut se trouver dans des mélanges de polymères et peut également servir à la synthèse d'autres substances. L'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine peut servir à favoriser différentes propriétés souhaitables, comme augmenter la stabilité thermique et la résistance des produits de consommation (p. ex. Dsikowitzky et Schwarzbauer, 2015; Jeon, 2013; Liu, He et Yang, 2017; Rahman, Kim et Lee, 2009). Mondialement, l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine se trouve dans les textiles, les peintures et les revêtements, les produits automobiles, du plastique et de caoutchouc, les mousses, les adhésifs, les résines et d'autres utilisations spécialisées ou industrielles (p. ex., Cacic et coll., 2015; Agence danoise de protection de l'environnement, 2005; Dsikowitzky et Schwarzbauer, 2015; Jeon, 2013; Kailasam et coll., 2010; Lee et coll., 2014; Pathak, Khanna et Sinha, 2007; FDS, 2012, 2014). Certaines utilisations déclarées aux termes des collectes de données prévues par l'article 71 de la LCPE ne sont pas citées ci-dessus, pour des raisons de confidentialité.

## **5. Potentiel d'effets nocifs sur l'environnement**

### **5.1 Caractérisation des risques pour l'environnement**

Les risques posés à l'environnement par les substances du groupe des triazines et du triazole ont été caractérisés au moyen de la Classification des risques écologiques des substances organiques (CRE) (ECCC 2016a). La CRE est une méthode fondée sur les risques qui tient compte de plusieurs paramètres liés au danger et à l'exposition et qui pondère plusieurs éléments de preuve pour obtenir un classement du risque. Les divers éléments de preuve sont combinés afin de faire la différence entre des substances présentant une puissance plus ou moins élevée et un potentiel d'exposition plus ou moins élevé dans divers milieux. Une telle approche permet de réduire l'incertitude globale de la caractérisation des risques comparativement à une approche reposant sur un seul paramètre dans un seul milieu (p. ex. dose létale médiane [DL<sub>50</sub>]). La méthode, qui est décrite en détail par ECCC (2016a), est résumée ci-dessous.

Des données sur les propriétés physico-chimiques, le devenir (demi-vie chimique dans divers milieux et biotes, coefficient de partition et bioconcentration dans les poissons), l'écotoxicité aiguë chez le poisson et le volume de substance chimique importée ou fabriquée au Canada ont été colligées à partir de publications scientifiques, des bases de données empiriques disponibles (p. ex. Boîte à outils QSAR de l'OCDE, 2016) et des réponses aux collectes de données menées en vertu de l'article 71 de la LCPE. Des données ont été obtenues à partir de la modélisation de la relation (quantitative) structure-activité ([Q]SAR) ou du devenir du bilan massique ou de

la bioaccumulation. Ces données ont été utilisées comme intrants dans d'autres modèles de bilan massique ou pour compléter les profils d'exposition et de danger de la substance.

Les profils de risque ont été établis en se fondant principalement sur des paramètres liés au mode d'action toxique, à la réactivité chimique, à des seuils de toxicité interne dérivés du réseau trophique, à la biodisponibilité et à l'activité chimique et biologique. Les profils d'exposition ont aussi été calculés à partir de plusieurs paramètres, dont la vitesse d'émission potentielle, la persistance globale et le transport potentiel à grande distance. Les profils de danger et d'exposition ont été comparés aux critères de décision afin de classer les potentiels de risque et d'exposition de chaque substance comme faible, moyen ou élevé. D'autres règles ont été appliquées (p. ex. constance de la classification, marge d'exposition) afin de raffiner les classifications préliminaires du danger et de l'exposition.

Une matrice de risque a été utilisée pour assigner à chaque substance un risque potentiel faible, moyen ou élevé, selon la classification de son danger et de son exposition. Les classifications du risque potentiel au moyen de la CRE ont été vérifiées en suivant une approche en deux étapes. La première étape consistait à modifier à la baisse la classification du risque (qui passe de modéré ou élevé à faible) des substances présentant une faible estimation du taux d'émission dans l'eau après le traitement des eaux usées, ce qui représente un faible risque d'exposition. La deuxième étape servait à revoir les résultats d'une classification du potentiel de risque faible ou moyen de scénarios de risque relativement prudents, d'échelle locale (c.-à-d. dans la zone à proximité du point de rejet), conçus pour protéger l'environnement, afin de déterminer si la classification du risque potentiel devrait être accrue.

La CRE est une approche pondérée qui vise à réduire au minimum le risque d'une sur-classification ou d'une sous-classification du danger, de l'exposition et du risque subséquent. Les approches équilibrées pour tenir compte des incertitudes sont décrites en plus de détails dans le document ECC (2016a). Nous décrivons ci-après deux des zones d'incertitude les plus importantes. Des erreurs dans les valeurs de toxicité aiguë empiriques ou modélisées pourraient conduire à des changements de la classification du danger, en particulier en ce qui a trait aux paramètres reposant sur des valeurs de résidus dans les tissus (c.-à-d. mode d'action toxique), dont de nombreux sont des valeurs prédites à partir de modèles (Q)SAR. L'effet de ce type d'erreur est toutefois atténué par le fait qu'une surestimation de la létalité médiane donnera une valeur prudente (protectrice) pour les résidus dans les tissus, utilisée dans l'analyse critique des résidus corporels. Une erreur attribuable à une sous-estimation de la toxicité aiguë sera atténuée grâce à l'utilisation d'autres paramètres de risque tels que le profil structurel du mode d'action, la réactivité et/ou l'affinité de liaison à l'estrogène. Les changements dans les quantités chimiques ou les erreurs dans ces quantités pourraient conduire à des classifications différentes de l'exposition, la classification de l'exposition et du risque étant hautement sensible à la vitesse d'émission et aux quantités utilisées. Les résultats de la CRE reflètent donc l'exposition et le risque au Canada fondés sur les quantités qui seraient utilisées et pourraient ne pas refléter des tendances futures.

Les données essentielles et les facteurs à considérer, utilisés pour élaborer les profils spécifiques des substances du groupe des triazines et du triazole, ainsi que les résultats de la classification du danger, de l'exposition et des risques figurent dans ECCC (2016 b).

Les classifications du danger et de l'exposition des trois substances du groupe des triazines et du triazole sont résumées au tableau 5-1.

**Tableau 5-1** Résultats de la classification du risque pour l'environnement des trois substances du groupe des triazines et du triazole.

<b>Substance</b>	<b>Classification CRE du danger</b>	<b>Classification CRE de l'exposition</b>	<b>Classification CRE du risque</b>
Amitrole	Faible	Faible	Faible
DCCNa	Élevé	Faible	Faible
Hexa(méthoxyméthyl)mélamine	Faible	Élevé	Faible

L'amitrole a été classé comme présentant un faible potentiel de risque écologique, en raison d'un faible potentiel de danger et d'exposition. L'information étudiée dans le cadre de la CRE indique que l'amitrole a un mode d'action réactif, conclusion étayée par la réévaluation menée par l'ARLA (Santé Canada, 2014), qui indique que les oiseaux et les petits mammifères sauvages peuvent être à risque dans le lieu d'application de l'amitrole et dans les environs, lorsqu'il est utilisé en tant que pesticide. Ce risque découle de la consommation d'aliments contaminés. Toutefois, les effets potentiels et leur manifestation dans l'environnement n'ont pas fait l'objet d'une enquête poussée dans le volet environnemental de cette évaluation préalable, en raison de la faible exposition de cette substance attribuable à des utilisations autres que des pesticides. D'après les profils actuels d'utilisation, il est peu probable que cette substance mène à des préoccupations pour l'environnement au Canada.

Selon les données découlant de la CRE, le DCCNa est classé comme ayant un faible potentiel d'exposition. Le DCCNa a été classé comme ayant un potentiel élevé de danger, étant donné la concordance qui existe entre sa réactivité et la proportion toxique élevée, qui semblent toutes deux indiquer une probabilité élevée de grande toxicité. Le DCCNa a été classé en tant que substance qui affiche un faible potentiel de risque écologique, à la suite de l'ajustement de la classification du risque qui repose sur un faible potentiel d'expositions à petite échelle. Compte tenu des profils d'utilisation actuels, il est peu probable que cette substance soit préoccupante pour l'environnement au Canada.

Selon l'information examinée dans le cadre de la CRE, l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine a été classée comme substance qui affiche un potentiel élevé d'exposition étant donné sa persistance globale et l'important volume d'utilisation déclaré. La CRE a permis de classer cette substance comme substance qui affiche un potentiel faible de danger. Elle est donc par le fait même, associée à une faible probabilité de risque écologique. Il est peu probable que cette substance suscite des préoccupations pour l'environnement au Canada.

## **6. Potentiel d'effets nocifs sur la santé humaine**

### **6.1 Évaluation de l'exposition**

Sont présentées dans cette section les expositions potentielles dans le groupe des triazines et du triazole dans les milieux naturels, par l'alimentation et par l'utilisation de

produits disponibles aux consommateurs. Des détails supplémentaires qui entourent les scénarios d'exposition sont résumés dans l'annexe A.

### 6.1.1 Milieux naturels

Aucune donnée de surveillance environnementale n'a été relevée au Canada pour les substances qui font partie du groupe des triazines et du triazole. L'exposition potentielle de la population générale à l'atrazine dans un milieu naturel devrait être minime à l'heure actuelle, car le volume commercial est inférieur au seuil de déclaration de 100 kg (Environnement Canada, 2009; communication personnelle, courriels des parties intéressées au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée).

En ce qui concerne le DCCNa, la Feuille de calcul sur l'eau potable de l'Unité d'évaluation environnementale (UEE) a servi à estimer l'exposition potentielle de la population générale attribuable au milieu naturel qui découle des utilisations autres que de pesticides, ce qui pourrait mener à des rejets dans les égouts par les consommateurs (Santé Canada, 2015). La limite supérieure du volume annuel total déclaré au Canada (c.-à-d. 1 000 000 kg) a servi d'intrant dans un scénario de rejet par les consommateurs (c.-à-d. dans les égouts). Ce volume tient compte de toutes les utilisations déclarées aux termes d'une collecte de données prescrite par l'article 71 de la LCPE; ainsi, il devrait servir uniquement d'hypothèse prudente aux fins de l'évaluation de l'utilisation autre que dans les pesticides. Parmi les autres intrants utilisés figurent un pourcentage estimatif total d'élimination de la substance par les usines de traitement des eaux usées, de 61,5 % (ECCC, 2016b), un facteur d'émission de 100 % (en tant qu'hypothèse prudente) et les valeurs par défaut de Santé Canada (2015). On estime les absorptions théoriques chez la population générale par l'eau potable dans ce scénario entre  $5,9 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par jour pour les nourrissons nourris de préparations et  $1,2 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par jour pour les adultes, en fonction d'une concentration estimative dans l'eau de 5,5 µg/L. Les valeurs estimatives de l'absorption théorique calculées par suite de rejets d'activités industrielles (compte tenu du volume utilisé, du pourcentage d'élimination, du nombre de jours de rejet par année, des rejets exclusifs aux eaux usées et du débit des rivières) étaient inférieures à celles mesurées dans le scénario de rejets par les consommateurs.

Mondialement, l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine a été détectée dans différents cours d'eau. Par exemple, la substance a été détectée dans les rivières d'Allemagne, à des concentrations de < 10 à 880 ng/L, probablement par suite d'un rejet d'eaux usées industrielles (p. ex. dans le secteur des revêtements et automobile) et dans le Rhin qui peuvent aller jusqu'à 6,5 µg/L (Dzikowitzky et Schwarzbauer, 2015). Dans une autre étude, l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine a été détectée dans les réseaux fluviaux à des concentrations qui peuvent atteindre 6,16 µg/L en Allemagne (Eberhard et coll., 2015). Tousova et collègues (2017) ont également signalé des concentrations d'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine dans les eaux européennes, à une concentration médiane de 27,8 ng/L. On a formulé l'hypothèse prudente que la concentration la plus élevée mesurée de 6,5 µg/L représente peut-être celle de certaines eaux de surface canadiennes qui reçoivent des effluents industriels, en raison de l'utilisation similaire de la substance dans les secteurs des revêtements et automobile au Canada. Sans

ajustement en fonction de l'élimination par traitement des eaux usées, les valeurs d'absorption dans l'eau potable sont estimées entre  $6,9 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par jour pour les nourrissons nourris de préparation et  $1,4 \times 10^{-4}$  mg/kg p.c. par jour chez les adultes.

### 6.1.2 Aliments

L'utilisation du DCCNa dans les désinfectants pour les surfaces qui entrent en contact avec les aliments sans rinçage à l'eau potable mène à l'estimation de la pire absorption hypothétique de 2,29 µg/kg p.c. par jour (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée).

L'hexa(méthoxyméthyl)mélamine peut être utilisée en tant qu'agent de réticulation ou de durcissement dans la fabrication de revêtements de cannettes. Puisque la substance réagit avec d'autres composantes polymères du revêtement, elle se lie à la structure de base du polymère et seuls les résidus de la substance n'ayant pas réagi devraient migrer. Par conséquent, l'absorption quotidienne estimative probable issue de cette utilisation est établie à 0,0045 µg/kg p.c. par jour pour une personne de 70 kg (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2017, source non citée). L'hexa(méthoxyméthyl)mélamine est également utilisée en tant que composante dans des filtres qui servent à la fabrication de jus; toutefois, en raison du rapport important emballage-aliments, l'exposition attribuable à cette source demeure négligeable. On n'anticipe aucune exposition attribuable à l'utilisation de l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine dans des adhésifs qui n'entrent pas en contact avec des aliments (communication personnelle, courriels de la Direction des aliments, SC, au Bureau de l'évaluation des risques pour les substances existantes, SC, 2018, source non citée).

### 6.1.3 Produits disponibles aux consommateurs

Aucun produit disponible aux consommateurs au Canada et qui contient de l'amitrole n'a été relevé. Ainsi, on ne s'attend pas à une exposition à l'amitrole chez la population générale issue des utilisations destinées aux consommateurs.

Les expositions potentielles au DCCNa chez la population générale issues de produits autres que pesticides disponibles aux consommateurs ont été étudiées. Sont présentés dans ces lignes les scénarios d'exposition qui ont conduit aux expositions les plus élevées. Le DCCNa se dissout dans l'eau en acide hypochloreux (HClO, source du chlore libre disponible) et en acide isocyanurique, un stabilisateur (qui réduit la décomposition du chlore exposé à la lumière du soleil) (JECFA, 2004; Pinto et Rohrig, 2003).

Tableau 6-1.6-1 En ce qui touche le scénario de l'exposition liée au traitement de l'eau, une utilisation à long terme prendrait probablement la forme de l'utilisation d'un seul comprimé (ou moins) par litre. L'utilisation de deux comprimés par litre d'eau a cependant été retenue en tant qu'hypothèse prudente quant à l'exposition quotidienne. Bien que les nettoyants liquides pour planchers puissent mener à des expositions (FDS, 2010), ces dernières ont été jugées inférieures aux expositions dans les scénarios du tableau 6-1.

**Tableau 6-1.6-1 Estimation des expositions de la population générale canadienne au DCCNa**

Scénario d'exposition	Groupe d'âge	Concentration du produit	Exposition par voie orale	Exposition par voie cutanée <sup>a</sup>	Exposition par inhalation	Exposition totale
Comprimés pour le traitement de l'eau <sup>b</sup>	Des nourrissons aux adultes	17 %	1,8 mg/kg p.c. par jour pour les nourrissons nourris avec une préparation à 0,36 mg/kg p.c. par jour pour les adultes	S.O.	S.O.	1,8 mg/kg p.c. par jour pour les nourrissons nourris avec une préparation à 0,36 mg/kg p.c. par jour pour les adultes
Poudre abrasive nettoyante : exposition liée à l'application <sup>c</sup>	Adultes	1,5 %	S.O.	0,83 mg/kg -p.c. par application	Négligeable	0,83 mg/kg g-p.c. par application

Abréviations : p.c., poids corporel; s.o., sans objet.

<sup>a</sup> Absorption cutanée présumée à 100 % (par rapport à l'absorption orale).

<sup>b</sup>FDS, 2015c.

<sup>c</sup>FDS, 2017a.

Les expositions à l'hexa(méthoxyméthyl)mélatrine devraient s'en tenir aux utilisations spécialisées ou industrielles qui n'occasionneraient pas d'exposition dans la population générale canadienne.

## 6.2 Évaluation des effets sur la santé

Au Canada, l'ARLA était chargée d'évaluer l'amitrole (Santé Canada, 2014). Mondialement, le JECFA (JECFA 2004) a résumé les données sur les effets sur la santé et a caractérisé les risques rattachés au DCCNa et à des substances analogues, le cyanurate de sodium et l'acide cyanurique. L'ARLA a également évalué le DCCNa dans sa Décision de réévaluation (Santé Canada, 2006) en s'inspirant du document de décision d'admissibilité à la réhomologation ou Reregistration Eligibility Decision (RED) de l'Environmental Protection

Agency (EPA) des États-Unis qui concerne les isocyanurates chlorés (EPA, 1992). L'EPA a indiqué que les isocyanurates chlorés ne semblent pas induire de toxicité aiguë, sous-chronique ou chronique importante. L'EPA a également rapporté que les données sur la toxicité existantes donnent à penser que ces composés ne satisfont pas ses critères de toxicité pour exiger des données de surveillance de l'exposition des personnes manipulant le produit et les travailleurs qui retournent sur les lieux du traitement, ou encore sur les préposés au mélange, au chargement et à l'application (EPA, 1992). Pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine, Environnement et Changement climatique Canada et Santé Canada (ECCC, SC, 2016) ont résumé l'information sur les effets sur la santé et ont caractérisé le risque lié à la mélamine, une substance analogue. Ainsi, ces évaluations sous-tendent l'évaluation des effets sur la santé des trois substances respectives, y compris la sélection des effets critiques et des points de départ.

Des recherches documentaires ont été effectuées jusqu'en avril 2018 sur ces trois substances et les trois substances analogues : le cyanurate de sodium, l'acide cyanurique et la mélamine. Aucune étude sur les effets sur la santé qui moduleraient la caractérisation du risque (c.-à-d. qui mèneraient à des paramètres d'effet critique différents ou à des points de départ plus prudents que ceux indiqués par Santé Canada 2014; JECFA 2004; et ECCC, SC 2016) n'a été circonscrite.

### **6.2.1 Données sur les risques propres aux substances pour la caractérisation des risques**

Les données d'effets sur la santé propres à certaines substances dans le groupe des triazines et du triazole étaient restreintes. Santé Canada et le JECFA ont choisi des substances analogues sur la base de leurs propriétés physio-chimiques, leur métabolisme ou leur structure semblables aux substances chimiques cibles (voir l'annexe B). Les données de nature chimique sont présentées en premier et sont suivies des données sur les substances analogues, utilisées pour appuyer la caractérisation des substances du groupe des triazines et du triazole.

#### **Amitrole**

Mondialement, l'amitrole a été classifié relativement à sa cancérrogénicité par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en tant qu'agent du groupe 3 (agent inclassable quant à sa cancérrogénicité pour l'homme), par le National Toxicology Program (NTP) des États-Unis en tant qu'agent « dont on anticipe raisonnablement qu'il est cancérigène pour l'homme » et par l'EPA des États-Unis en tant qu'agent de catégorie B2 (cancérrogénicité pour l'homme probable) (CIRC 2001; NTP 2016; EPA 1988). L'amitrole a été classifié en raison de sa toxicité pour la reproduction à titre de substance de catégorie 2 (toxicité soupçonnée) par le Système général harmonisé (SGH) de l'European Chemicals Agency (ECHA) (UE, 2008) et en tant que substance de catégorie 1B pour la reproduction (substance dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé) selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2014) et l'UE (2016). L'amitrole a également fait l'objet d'un examen dans le cadre d'une

décision d'admissibilité à la réhomologation (RED) et par le comité de révision et de l'évaluation du cancer de l'EPA des États-Unis (1996, 2006) et la Commission européenne (CE, 2001). Au Canada, l'ARLA de Santé Canada a réévalué les risques potentiels de l'amtrole (Santé Canada, 2014).

L'ARLA a mené une évaluation du risque quantitatif de tumorigénicité et un risque unitaire de cancer ( $q1^*$ ) de  $0,328 \text{ (mg/kg p.c. par jour)}^{-1}$  a été calculé par suite de l'observation de tumeurs des cellules folliculaires de la thyroïde chez des rats mâles (Santé Canada 2012, 2014).

### **DCCNa**

Puisque les données propres aux risques chimiques du DCCNa sont restreintes, le JECFA a retenu un métabolite et son sel de sodium correspondant (l'acide cyanurique et le cyanurate de sodium, respectivement) en tant qu'analogues JECFA (2004). Les paramètres d'effet critique et les doses critiques correspondantes pour le cyanurate de sodium et l'acide cyanurique à utiliser pour la caractérisation du risque, repris directement du JECFA (2004), se trouvent à la section 6.2.2.

En contact avec l'eau, le DCCNa est hydrolysé, libère du chlore libre et atteint un état d'équilibre avec les isocyanurates chlorés et non chlorés. Les isocyanurates chlorés réagissent rapidement avec la salive dans la bouche, puis libèrent du chlore jusqu'à ce qu'il ne reste plus d'espèces chlorées détectables. L'acide cyanurique non chloré est la matière qui atteint le tube digestif (Oxychem, 1997, 2000 cité dans JECFA 2004).

Des études de la toxicité aiguë ont été réalisées chez le rat et le lapin. Il y avait mortalité à  $1\ 671 \text{ mg/kg p.c.}$  et plus, à la fois par voie orale et cutanée. Des études de courte durée ont été menées chez les rats, de 59 jours à 13 semaines. La toxicité développementale du DCCNa a été évaluée chez des souris qui affichent une carence en dopamine (CD), où les animaux d'essai ont été gavés pendant les jours de gestation (JG) 6 à 15 de  $0,25$ ,  $100$  ou  $400 \text{ mg/kg p.c. par jour}$  (Gargus, Phipps, et Gluck 1984; Gargus, Phipps, et Ralph 1985; Hammond et coll. 1986; Tani et coll. 1980, cités dans JECFA 2004).

### **Hexa(méthoxyméthyl)mélamine**

Cette section contient les effets et doses critiques correspondantes de l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine. Puisque les données sur les risques chimiques associés à l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine sont restreintes, la mélamine, substance analogue, a été retenue pour la lecture croisée. La mélamine a été retenue en tant qu'analogue le plus indiqué, car elle comporte des données sur les risques qui peuvent servir à la lecture croisée avec l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine et en raison des similitudes chimiques (Boîte à outils QSAR de l'OCDE, 2016) et de ses propriétés physio-chimiques. Les paramètres d'effet critique et les doses critiques correspondantes de la mélamine à utiliser pour la caractérisation des risques et cités directement depuis ECCC et SC (2016) se trouvent à la section 6.2.2.

L'EPA des États-Unis (2007) a caractérisé la toxicité de l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine dans sa caractérisation des risques au moyen d'un mélange d'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine à 29 % et d'un polymère mélatamine-formaldéhyde méthylé (n° CAS 68002-20-0) à 71 % en tant que matière d'essai. La plus faible dose sans effet nocif observé (DSENO) du mélange était de 250 mg/kg/p.c. par jour dans les études de toxicité à dose répétée. La DSENO du mélange était de 500 mg/kg/p.c. par jour quant aux effets sur la reproduction et le développement. Si elle est ajustée en fonction du fait qu'uniquement 29 % du mélange est constitué d'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine (selon l'hypothèse prudente que toute la toxicité du mélange peut être attribuable à la l'hexa[méthoxyméthyl]mélatamine), la DSENO de 250 mg/kg p.c. par jour serait de 72,5 mg/kg p.c. par jour. Comme la présence du polymère risque d'être un facteur de confusion influençant la toxicité du mélange, surtout eu égard à sa présence à hauteur de 71 % dans le mélange et à la possibilité qu'il libère du formaldéhyde (ECHA 2017b), l'utilisation de données de la mélatamine analogue a été jugée préférable.

### **6.2.2 Données de lecture croisée et d'analogues sur les dangers utilisées pour la caractérisation des risques**

Les données sur la toxicité à dose répétées sont muettes quant aux effets sur la santé pour le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine. On a jugé que le cyanurate de sodium et l'acide cyanurique sont des analogues appropriés pour le DCCNa, car le JECFA en a jugé ainsi (JECFA 2004). On a déterminé que la mélatamine est un analogue adéquat pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine, d'après la structure chimique et les propriétés physio-chimiques semblables. Ainsi, ces substances ont été utilisées en tant que substances de substitution lorsque des données sur les effets pour la santé critiques étaient nécessaires pour la caractérisation des risques.

#### **Cyanurate de sodium/acide cyanurique**

Le cyanurate de sodium et l'acide cyanurique ont fait partie du groupe évalué par le JECFA (2004a). Le comité a également évalué les données toxicologiques associées au cyanurate de sodium et à l'acide cyanurique pour éclairer l'évaluation des risques du DCCNa, car tout résidu de DCCNa intact dans l'eau potable serait rapidement converti en acide cyanurique en entrant en contact avec la salive. Le cyanurate de sodium est le sel correspondant de l'acide cyanurique.

Cette section contient les paramètres d'effet critique et doses critiques correspondantes du cyanurate de sodium et de l'acide cyanurique à utiliser pour la caractérisation des risques, repris directement du JECFA (2004).

Une étude sur l'exposition chronique/la cancérogénicité a été menée avec le cyanurate de sodium auprès de rats CD1 Charles River. Les animaux soumis aux essais ont été exposés à des doses dans l'eau potable pendant deux ans, à hauteur de 0, 400, 1 500, 2 400 ou 5 375 mg/L (équivalentes à 0, 26, 77, 154, ou 371 mg/kg p.c. par jour). Le critère d'effet critique et le paramètre de danger correspondant est une DSENO de

2 400 mg/L (154 mg/kg p.c. par jour), comme en font état des lésions dans les voies urinaires et le cœur de mâles à la dose d'essai la plus élevée. Il ne semblait pas avoir de hausse dans l'incidence de tumeurs (International Research and Development Corporation 1985, citée dans JECFA 2004). Le JECFA a retenu cette étude d'exposition chronique et de toxicité en tant qu'étude clé pour l'évaluation des risques liés au DCCNa utilisé en tant que désinfectant pour l'eau potable destiné à une utilisation régulière et la gestion des urgences (JECFA 2004). Dans une étude de deux ans menée chez les souris, on n'a observé aucun changement lié au traitement dans les paramètres hématologiques, de chimie clinique ou d'analyse urinaire. Aucune incidence de tumeurs ou de lésions histopathologiques n'a été observée chez les souris B6C3F1 exposées au cyanurate de sodium dans l'eau potable, jusqu'à la dose d'essai maximale de 5 375 mg/L (1 523 mg/kg p.c. par jour) (Serota et coll. 1986 cités dans JECFA 2004).

En ce qui concerne le cyanurate de sodium et l'acide cyanurique, des études de toxicité aiguë par voie orale ont été menées chez les souris, les rats et les lapins, à des valeurs de toxicité aiguë (mortelle) orale qui s'échelonnent entre 1 500 mg/kg p.c. et 10 000 mg/kg p.c. Des études de courte durée ont été menées avec du cyanurate de sodium dans l'eau potable pendant 13 semaines chez les souris et les rats à des doses de 1 500 et de 145 mg/kg p.c. par jour respectivement. Une étude sur la reproduction a été effectuée chez les rats à une exposition maximale de 100 jours avant l'accouplement. Des études de toxicité pour le développement ont été réalisées par gavage chez le rat et le lapin. Aucun effet lié au traitement n'a été observé dans les fœtus, toutes études confondues (Aldridge et coll. 1985; Consultox Laboratories Ltd. 1974; Laughlin et coll. 1982; Rajasekaran et coll. 1981; Rodwell 1990; Serota et coll. 1982; Tice 1997, cités dans JECFA 2004). Le cyanurate de sodium n'a aucune activité mutagène observée (JECFA, 2004). Bien que le JECFA ait passé en revue ces études de courte durée dans son évaluation des risques associés à l'utilisation du DCCNa en tant que désinfectant de l'eau potable, elles n'ont pas été retenues à titre d'étude principale (JECFA 2004).

### **Mélatamine**

La mélatamine a été jugée un analogue approprié pour l'hexa(méthoxyméthyl) mélatamine et a été utilisée en tant que substance de substitution lorsque des données sur les effets critiques sur la santé étaient requises pour caractériser les risques.

Cette section contient les effets et les doses critiques correspondantes de la mélatamine, cités dans ECCC, SC (2016c).

Une dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) a été circonscrite dans une étude de 13 jours par gavage chez les rats, où une augmentation liée à la dose de l'incidence des calculs rénaux et une augmentation des dépôts calcaires dans les reins (sans lien avec la dose) ont été observées chez les animaux ayant reçu de la mélatamine dans l'alimentation, à toutes les doses d'essai. La dose la plus faible à ce titre était de 63 mg/kg p.c. par jour (NTP des États-Unis et Melnick et coll., 1984, cités dans

ECCC, SC 2016). L'OMS (2009, citée dans ECCC et SC, 2016c) a calculé une dose repère (BMD) et la limite inférieure de son intervalle de confiance (BMDL10), d'après cette étude de 13 semaines sur l'exposition par voie orale, soit de 44,6 et 35 mg/kg p.c. par jour respectivement, pour une augmentation de 10 % des effets observés (urolithiase et hyperplasie de l'épithélium de la vessie).

Cinq études de cancérogénicité ont été menées chez des rats et une chez des souris. Dans tous les cas, de la mélamine a été administrée aux animaux par l'alimentation. Dans quatre des études sur les rats, on a observé des tumeurs ou des papillomes dans la vessie à des doses variant entre 263 et 1 200 mg/kg p.c. par jour. Dans la seule étude sur les rats où aucune tumeur n'a été observée, les rats et rates Fischer 344 avaient été exposés à la mélamine par leur alimentation pendant 24 à 30 mois, à des doses de 5 à 100 mg/kg p.c. par jour (Hazleton Laboratories, 1983). Aucun effet cancérogène n'a été observé dans l'étude de deux ans sur les souris exposées à la mélamine par l'alimentation pendant deux ans à des doses variant entre 327 et 1 065 mg/kg p.c. par jour (ECCC, SC, 2016c).

Le mode d'action suggéré de la cancérogénicité commence par une irritation localisée des tissus et s'étend jusqu'à un mécanisme de seuil d'hyperplasie réactive qui progresse vers un néoplasie de la vessie. Les signes de cancérogénicité chez l'humain étaient *insuffisants*, à l'inverse de chez les animaux d'essai. Ainsi, le CIRC se prépare à classer la mélamine à titre d'agent cancérogène du groupe 2B (CIRC 2018). Par conséquent, la mélamine est potentiellement cancérogène pour l'homme. Les données dont on dispose indiquent que la mélamine n'est pas génotoxique (OMS, 2009, citée dans ECCC, SC 2016c).

### **6.3 Caractérisation des risques pour la santé humaine**

Globalement, l'exposition de la population générale à l'amirole devrait être minime, selon l'information sur les utilisations actuelles, et les risques potentiels pour la santé humaine sont considérés comme faibles.

Tableau 6-2.6-2.

**Tableau 6-2.6-2 Estimations pertinentes sur l'exposition et doses critiques du DCCNa et marges d'exposition pour la détermination des risques**

Scénario d'exposition	Exposition estimée	Dose critique	Type d'étude et durée	Effet critique	ME
Comprimés de traitement de l'eau (quotidiens et oraux, des nourrissons jusqu'à l'âge adulte) <sup>a</sup>	de 1,8 mg/kg p.c. par jour pour les nourrissons à 0,36 mg/kg p.c. par jour pour les adultes	DSENO (orale) = 220 mg/kg p.c./jour <sup>b</sup>	Étude de 2 ans sur l'exposition chronique chez le rat	Lésions des voies urinaires et au cœur chez les mâles	122 pour les nourrissons à 611 pour les adultes
Poudre abrasive nettoyante : exposition attribuable à l'application (par application, cutanée, chez les adultes)	0,83 mg/kg -p.c. par application	DSENO (orale) = 220 mg/kg p.c./jour	Étude de 2 ans sur l'exposition chronique orale chez le rat	Lésions des voies urinaires et au cœur chez les mâles	265 chez les adultes

Abréviations : p.c. = poids corporel; ME = marge d'exposition; DSENO = dose sans effet nocif observé  
 a Les expositions dans l'eau potable estimées relatives aux rejets des consommateurs étaient inférieures à celles attribuables à l'utilisation de comprimés de traitement de l'eau.  
 b La DSENO du cyanurate de sodium était de 154 mg/kg p.c. par jour, ce qui équivaut à 220 mg/kg p.c. par jour, sous forme de DCCNa anhydre.

Le JECFA a étudié l'innocuité du DCCNa quant à son utilisation potentielle à titre de désinfectant pour l'eau potable dans des situations d'urgence et dans une utilisation régulière dans certains réseaux d'alimentation en eau. Le Comité a conclu que les études de toxicité du cyanurate de sodium suffisaient aux fins de l'évaluation de l'innocuité du dichloroisocyanurate de sodium, car tout résidu de dichloroisocyanurate de sodium intact dans l'eau potable serait rapidement converti en acide cyanurique au contact de la salive. Selon le JECFA, l'effet critique de la caractérisation du risque est des lésions aux voies urinaires et au cœur chez les rats mâles que l'on a observées lors d'une étude de deux ans menée avec le cyanurate de sodium. La DSENO du cyanurate de sodium était de 154 mg/kg p.c. par jour, soit l'équivalent de 220 mg/kg p.c. par jour en tant que DCCNa anhydre.

Aucune étude de toxicité cutanée à doses répétées n'a été relevée pour le DCCNa ni le cyanurate de sodium. L'étude de deux ans par voie orale chez les rats qui a constitué le fondement de la DSENO orale de 220 mg/kg p.c. par jour a servi à la caractérisation du risque lié à une exposition cutanée. L'utilisation d'une étude de toxicité chronique en vue de la caractérisation du risque était jugée prudente, puisque les expositions cutanées à cette substance sont intermittentes et de courte durée. De plus, la décision d'admissibilité à la réhomologation (RED) de l'EPA mentionnait que l'industrie n'a pas à soumettre à la réhomologation des études sur l'exposition cutanée sous-chronique, en raison de l'absence de toxicité dans des études de toxicité sous-chroniques à des doses supérieures aux concentrations d'utilisation (EPA, 1992).

Les marges d'exposition calculées pour le DCCNa sont jugées adéquates pour pallier les incertitudes des bases de données sur l'exposition et les effets sur la santé.

Tableau 6-3.6-3

**Tableau 6-3.6-3 Estimations de l'exposition pertinente et doses critiques de l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine et marges d'exposition pour la détermination du risque**

Scénario d'exposition	Exposition estimée	Dose critique	Type d'étude et durée	Effet critique	ME
Eau potable (quotidienne, par voie orale, de nourrissons aux adultes)	6,9×10 <sup>-4</sup> mg/kg p.c. par jour pour les nourrissons à 1,4×10 <sup>-4</sup> mg/kg p.c. par jour pour les adultes	BMDL10 (voie orale) = 35 mg/kg p.c. par jour	Étude de 13 semaines sur l'exposition par voie orale sur les rats	Urolithiase et hyperplasie accrues de l'épithélium de la vessie	> 50 000 pour les nouveau-nés à 250 000 pour les adultes

Abréviations : BMDL10, limite de confiance inférieure de la dose repère; p.c., poids corporel; ME, marge d'exposition.

L'OMS (2009) a calculé une dose repère et la limite inférieure de son intervalle de confiance (BMDL10) pour la mélatamine, d'après cette étude de 13 semaines sur l'exposition par voie orale avec la DMENO, pour une augmentation de 10 % des effets observés (urolithiase et hyperplasie de l'épithélium de la vessie). La BMDL10 de 35 mg/kg p.c. par jour a été appuyée par ECCC et SC, 2016c.

Aucune étude de toxicité par exposition cutanée à doses répétées n'a été répertoriée pour la mélatamine; par conséquent l'étude sur 13 semaines menée sur l'exposition des rats par l'alimentation, qui est à la base du calcul de la BMDL10, a été utilisée pour la caractérisation des risques de l'exposition par voie orale et cutanée à l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine.

L'EPA (2007) a caractérisé la toxicité de l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine dans sa caractérisation des dangers au moyen de données sur des mélanges. En raison du facteur de confusion possiblement rattaché à la présence du polymère (surtout à 71 % du mélange), le recours à des données d'analogie liées à la mélatamine est jugé approprié. De plus, l'utilisation d'un BMDL10 de 35 mg/kg p.c. est plus prudente que le sont les paramètres dans les données sur le mélange. Ainsi, l'utilisation d'un point de départ reposant sur la mélatamine est jugée prudente.

Le CIRC se prépare à classer la mélatamine en tant qu'agent cancérogène du groupe 2B (CIRC, 2018). L'utilisation du BMDL10 est jugée protectrice contre le paramètre du cancer, selon le mode d'action soupçonné qui mène au cancer, à savoir de l'irritation suivie d'une hyperplasie, elle-même suivie d'un néoplasie.

Les marges d'exposition calculées pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine sont jugées adéquates pour tenir compte des incertitudes dans les bases de données sur les effets sur la santé et l'exposition.

Bien qu'on s'attende à ce que l'exposition à l'amitrole de la population générale soit minime, selon l'information sur l'utilisation actuelle, on estime que cette substance a des effets préoccupants pour la santé en raison de sa cancérogénicité et de sa toxicité pour la reproduction. Par conséquent, il pourrait y avoir une préoccupation pour la santé humaine si l'exposition devait augmenter.

Bien que l'exposition de la population générale à l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine ne soit pas préoccupante aux niveaux actuels, on estime tout de même que cette substance a des effets préoccupants sur la santé en raison de la cancérogénicité de son analogue, la mélatamine. Par conséquent, il pourrait y avoir une préoccupation pour la santé humaine si de telles expositions devaient augmenter.

## **6.4 Incertitudes de l'évaluation des risques pour la santé humaine**

Certaines incertitudes demeurent quant à la base de données sur l'exposition et les effets pour la santé. On a supposé que les données de surveillance environnementale de l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine dégagées de sources internationales pourraient être pertinentes pour le Canada. De plus, les estimations sur les absorptions de la population générale pour cette source d'exposition ont été générées en conséquence pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine. Des modèles environnementaux ont été utilisés pour le DCCNa en l'absence de données de surveillance. Il existe des incertitudes quant à l'extrapolation des données sur les effets sur la santé des études de toxicité orale à une voie d'exposition cutanée. Le choix du cyanurate de sodium et de l'acide cyanurique, ainsi que de la mélatamine en tant qu'analogues pour l'évaluation du potentiel de danger respectif du DCCNa et de l'hexa(méthoxyméthyl)mélatamine est associé à de l'incertitude.

## 7. Conclusion

Compte tenu de tous les éléments de preuve contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, l'amtrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatmine présentent un risque d'effets nocifs faibles sur l'environnement. Il est proposé de conclure que l'amtrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatmine ne satisfont pas aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique, ou à mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie.

À la lumière des renseignements contenus dans la présente ébauche d'évaluation préalable, il est proposé de conclure que l'amtrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatmine ne satisfont pas au critère énoncé à l'alinéa 64c) de la LCPE, car ils ne pénètrent pas dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaines.

Par conséquent, nous proposons de conclure que l'amtrole, le DCCNa et l'hexa(méthoxyméthyl)mélatmine ne satisfont à aucun des critères énoncés à l'article 64 de la LCPE.

## Références

Agence danoise de protection de l'environnement. 2005. "Screening for health effects from chemical substances in textile colorants" [PDF]. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 57 2005. Danish Technological Institute. (disponible en anglais seulement)

[BDIPSN] Base de données sur les ingrédients de produits de santé naturels [base de données]. [Site modifié le 9 novembre 2018]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. [Site consulté le 25 novembre 2016].

[BDPP] « Base de données sur les produits pharmaceutiques » [base de données]. [Site modifié le 3 novembre 2017]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. [Site consulté le 3 janvier 2018].

[BDPSNH] Base de données sur les produits de santé naturels homologués [base de données]. [Site modifié le 6 février 2018]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. [Site consulté le 25 novembre 2016].

Boîte à outils QSAR de l'OCDE [outil de lecture croisée]. 2016. Ver. 3.2.0.103. Paris (FR): Organisation de coopération et de développement économiques, Laboratory of Mathematical Chemistry. (Disponible en anglais seulement)

Cakic S. M., Ristic I. S., Cincovic M. M., et al. 2015. "Glycolyzed poly (ethylene terephthalate) waste and castor oil-based polyols for waterborne polyurethane adhesives containing hexamethoxymethyl melamine" [Site Web]. *Prog Org Coat.* 78:357–68.

Canada. 1999. *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999*. [PDF] L.C., 1999, ch. 33. *Canada Gazette*, Partie III, vol. 22, n° 3.

[CE] Commission européenne. 2001. « Amitrole » Commission Directive 91/414/EEC of 22 March 2001. Annex I. Journal officiel de l'Union européenne. 6836/VI/97-final. Commission européenne.

[CIRC] Centre International de Recherche sur le Cancer. 2001. "IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans" [PDF]. Volume 79. *Some Thyrotropic Agents*. pp. 381-410. (Disponible en anglais seulement)

[CIRC] Centre International de Recherche sur le Cancer. 2018. "Agents classified by the IARC monographs, volumes 1-121." [PDF] Volume Sup. 7, 73, 119. Year: In prep. [consulté le 10 mai 2018]. (Disponible en anglais seulement)

Dsikowitzky L., Schwarzbauer J. 2015. "Hexa(methoxymethyl)melamine: An emerging contaminant in German rivers" [Site Web]. *Water Environ Res.* 87:461–69.

Eastman Kodak. 1991. Letter from Eastman Kodak Company to UEPA submitting Enclosed Material Safety Data Sheet and toxicity report on Hexamethoxymethylmelamine with attachments. New York. 6. Document 86-920000010.

Eberhard S., Foht S., Potouridis T., et al. 2015. “High concentrations of hexamethoxymethylmelamine (HMMM) in selected surface waters in southern Hesse” [PDF]. *Jahrg.* 1:7–10. (disponible en anglais seulement)

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016a. Document sur l'approche scientifique : Classification du risque écologique des substances organiques. Ottawa (Ontario): Gouvernement du Canada.

[ECCC] Environnement et Changement climatique Canada. 2016b. Gatineau (QC): Data used to create substance-specific hazard and exposure profiles and assign risk classifications in the Ecological Risk Classification of organic substances. Gatineau (QC). Envoyé sur demande à l'adresse : [eccc.substances.eccc@canada.ca](mailto:eccc.substances.eccc@canada.ca). (Disponible en anglais seulement)

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2016c. « Ébauche d'évaluation préalable : Groupe de certaines substances ignifuges organiques. 1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine (mélamine) : Numéro de registre du Chemical Abstracts Service 108-78-1. » Ottawa (Ontario): Gouvernement du Canada. [consulté le 9 septembre 2017].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. [modifié le 20 avril 2007]. « Catégorisation de substances chimiques » [Site Web]. Ottawa (Ontario): Gouvernement du Canada. [consulté le 25 novembre 2016].

[ECCC, SC] Environnement et Changement climatique Canada, Santé Canada. 2017. Ébauche d'évaluation préalable : Substances jugées comme étant peu préoccupantes au moyen de l'approche de la Classification du risque écologique des substances organiques et de l'approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances. Ottawa (Ontario): Gouvernement du Canada.

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2017a. “Trosclosene sodium, CAS RN 2893-78-9” [Site Web]. [consulté en septembre 2015]. (Disponible en anglais seulement)

[ECHA] Agence européenne des produits chimiques. 2017b. “Investigation report: Formaldehyde and formaldehyde releasers” [PDF]. [consulté le 17 juillet 2018]. (Disponible en anglais seulement)

[EFSA] Autorité européenne de sécurité des aliments. 2014. “Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance amitrole.” *EFSA J.* 12(7):3742. (Disponible en anglais seulement)

Environnement Canada. 2009. Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999 : Avis concernant certaines substances inanimées (chimiques) inscrites sur la Liste intérieure*. Données préparées par : Environnement Canada et Santé Canada; Programme de substances existantes.

Environnement Canada. 2013. Données de la Mise à jour de l'inventaire de la LIS 2012 recueillies en vertu de l'article 71 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement, 1999 : Avis concernant certaines substances de la Liste intérieure*. Données préparées par : Environnement Canada et Santé Canada; Programme de substances existantes.

[EPI Suite] Estimation Program Interface Suite for Microsoft Windows [estimation model]. c2000–2012. Ver. 4.11. Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics; Syracuse (NY): Syracuse Research Corporation.

Haskell Laboratory. 1991. Letter to USEPA regarding the enclosed studies on N'N'N'N'N'-hekakis(methoxymethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine with attachments (sanitized). Confidential submitting organization. Document 869200003895. Rapport 106-72.

[JECFA] Comité d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. 2004. "Evaluation of certain food additives and contaminants" [PDF]. Geneva (CH): Organisation mondiale de la santé. (WHO Food Additive Series 52). Sixty-first report of the JECFA. (Disponible en anglais seulement)

Jeon GS. 2013. "On characterizing microscopically the adhesion interphase for the adhesion between metal and rubber compound part I. Effect of hexamethoxymethylmelamine in rubber compound" [Site Web]. *J Adhes Sci Technol*. 27(15):1666-1680.

Kailasam K, Jun Y, Katekomol P, et al. 2010. "Mesoporous melamine resins by soft templating of block-co-polymer mesophases" [Site Web]. *Chem Mater*. 22:428–434.

Lee Y, Kim H, Schwartz S, et al. 2014. "Synthesis and characterization of silicone-modified polyester as a clearcoat for automotive pre-coated metals" [Site Web]. *Prog Org Coatings*. 77:184–193.

Liu Y, He J, Yang R 2017. "The synthesis of melamine-based polyether polyol and its effects on the flame retardancy and physical–mechanical property of rigid polyurethane foam" [PDF]. *J Mater Sci*. 52:4700–4712.

[NTP] National Toxicology Program (US). 2016. Report on carcinogens, fourteenth edition. Amitrole: CAS no. 61-82-5 [PDF]. Research Triangle Park (NC): US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program.

Pathak SS, Khanna AS, Sinha TJM. 2007. "HMMM cured corrosion resistance waterborne ormosil coating for aluminum alloy" [Site Web]. *Prog Org Coat.* 60:211–218. (disponible en anglais seulement)

Pellerin E, Macey K. 2001. "Canadian PHED tables version 7." Ottawa (Ontario) : Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire, Santé Canada. Le 21 août 2001 [rapport non publié]. (Disponible en anglais seulement)

Pinto G, Rohrig B. 2003. "Use of chloroisocyanurates for disinfection of water: Application of miscellaneous general chemistry topics" [Site Web]. *J Chem Educ.* 80(1):41–44.

Rahman MM, Kim H, Lee W. 2009. "Properties of crosslinked waterborne polyurethane adhesives with modified melamine: Effect of curing time, temperature, and HMMM content." [PDF] *Fiber Polym.* 10(1):6–13.

[RIVM] Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [National Institute for Public Health and the Environment (NL)]. 2018. "Cleaning products fact sheet default parameters for estimating consumer exposure", version mise à jour en 2018 [PDF]. Bilthoven (NL): RIVM.

Santé Canada. 1998. "Exposure factors for assessing total daily intake of priority substances by the general population of Canada." Rapport non publié. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, Direction de l'hygiène du milieu. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2006. « Document de décision de réévaluation RRD2006-17 : Dichloro-s-triazinetrione sodique et trichloro-s-triazinetrione » [PDF]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, ARLA. [consulté le 6 juin 2018].

Santé Canada. 2012. « Projet de décision de réévaluation PRVD2012-01, Amitrole » [PDF]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, ARLA. [consulté le 9 septembre 2017].

Santé Canada. 2014. « Projet de décision de réévaluation PRVD2014-02, Amitrole » [PDF]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, ARLA. [consulté le 9 septembre 2017].

Santé Canada. 2015. Environmental Assessment Unit drinking water spreadsheets. [format Excel]. Ottawa (Ontario) : Santé Canada. [cité le 5 septembre 2017]. (Disponible en anglais seulement)

Santé Canada. 2016. « Approche fondée sur le seuil de préoccupation toxicologique (SPT) pour certaines substances » [PDF]. Septembre 2016. 59 pp.

Santé Canada. 2017. Supporting document for the Screening Assessment, Certain Organic Flame Retardants Substance Grouping; 1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine (Melamine): Human Health Supplementary Data. Ottawa (Ontario) : Environnement et

Changement climatique Canada. Envoyé sur demande à l'adresse : [eccc.substances.eccc@canada.ca](mailto:eccc.substances.eccc@canada.ca) (Disponible en anglais seulement)

[SDS] Safety Data Sheet. 2010. "Material Safety Data Sheet: Spic & Span Floor Cleaner with Bleach—Powder Packets" [PDF]. Procter&Gamble. [Site consulté le 20 décembre 2017]

[SDS] Safety Data Sheet. 2012. "LORD PCD40558 Marking Ink" [Site Web]. Lord Corporation. [Site consulté le 9 septembre 2017].

[SDS] Safety Data Sheet. 2014. "2,4,6-Tris[bis(methoxymethyl)amino]-1,3,5-triazine" [PDF]. TCI America. [Site consulté le 9 septembre 2017].

[SDS] Safety Data Sheet. 2015a. "ROYCO 560 PRF-23699F HTS" [PDF]. Anderol Specialty Lubricants. [Site consulté le 9 septembre 2017].

[SDS] Safety Data Sheet. 2015b. "ROYCO 555 DOD-PRF-85734" [PDF]. Anderol Specialty Lubricants. [Site consulté le 9 septembre 2017].

[SDS] Safety Data Sheet. 2015c. "Aquatabs" [PDF]. Medentech. [Site consulté le 20 décembre 2017]. Peut être envoyée sur demande.

[SDS] Safety Data Sheet. 2017a. "Cleansing Powder" [PDF]. Old Dutch. [Site consulté le 20 décembre 2017]. Peut être envoyée sur demande.

[SDS] Safety Data Sheet. 2017b. "Spa Essentials Oxidizer Spa Shock" [PDF]. Kik Holdo Company Inc. [Site consulté le 20 décembre 2017].

Tousova Z., Oswald P., Slobodnik J., et al. 2017. "European demonstration program on the effect-based and chemical identification and monitoring of organic pollutants in European surface waters" [Site Web]. *Sci Total Environ.* 601-602:1849–1868.

[UE] Union européenne. 2008. « Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 » [PDF]. *Journal officiel de l'Union européenne*, L. 353:1–1355. (disponible en anglais seulement)

[UE] Union européenne. 2016. « Règlement d'exécution (UE) 2016/871 de la Commission du 1<sup>er</sup> juin 2016 concernant le non-renouvellement de l'approbation de la substance active amitrole, conformément au règlement (CE) n° 1107/2009 du Parlement européen et du Conseil concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques, et modifiant le règlement d'exécution (UE) n° 540/2011 de la Commission. » [PDF] *Journal officiel de l'Union européenne*, L 145/4.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1988. "Evaluation of the potential carcinogenicity of amitrole (61-82-5)" [Site Web]. National Technical Reports Summary.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1992. "Re-registration eligibility decision (RED) for Chlorinated Isocyanurates." Washington (DC): US EPA.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 1996. "Re-registration eligibility decision (RED) for amitrole" [PDF]. Washington (DC): US EPA.

[U.S. EPA] United States Environmental Protection Agency. 2003. "User's manual: Swimmer exposure assessment model (SWIMODEL) Version 3.0" [PDF]. Washington (DC): Office of Pesticides Programs, Antimicrobials Division. (disponible en anglais seulement)

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2006. "Evaluation of the carcinogenic potential of amitrole (fifth review)" [PDF]. Washington (DC): US EPA.

[US EPA] United States Environmental Protection Agency. 2007. "Screening-level hazard characterization of high production volume chemicals sponsored chemical hexakis(methoxymethyl)-melamine (CAS No. 3089-11-0) [9th CI name: 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine,N,N,N',N',N'',N''-hexakis(methoxymethyl)-]." Washington (DC): US EPA.

Versar. 1986. "Standard scenarios for estimating exposure to chemical substances during use of consumer products." Prepared for U.S. EPA Office of Toxic Substances Exposure Evaluation Division.

## Annexe A Estimation de l'exposition humaine proposée au groupe des triazines et du triazole

Les expositions ont été estimées en partant de poids corporels (p.c.) par défaut au Canada; autrement dit, 7,5 kg pour un nourrisson, 15,5 kg pour un tout-petit, 31,0 kg pour un enfant et 70,9 kg pour un adulte (Santé Canada, 1998), ainsi qu'avec les tendances d'utilisation anticipée (voir le tableau A-1). Lorsque les concentrations étaient utilisées pour déterminer les estimations des expositions, les valeurs les plus élevées ont été utilisées par prudence. On a présumé que l'absorption cutanée et par inhalation se chiffrait à 100 % (relativement à l'absorption par voie orale).

**Tableau A-1. Paramètres d'exposition propres aux produits**

<p>Comprimés de traitement de l'eau DCCNa</p>	<p>Quantité de substance dans un comprimé (qs) : 8,5 mg, où la concentration dans le comprimé est de 17 % (un comprimé traite 1 L d'eau claire à la température ambiante sans débris organiques et deux comprimés traitent 1 L d'eau sale, trouble, tachée ou froide, selon le mode d'emploi du produit) (FDS, 2015c).</p> <p>Apport quotidien en eau potable (ae) : 0–0,8 L/jour pour un nourrisson, 0,7 L/jour pour un tout-petit, 1,1 L/jour pour un enfant, 1,2 L/jour pour un adolescent, 1,5 L/jour pour un adulte et 1,6 L/jour pour les personnes âgées (Santé Canada, 1998).</p> <p>Bien que l'utilisation de comprimés de traitement de l'eau puisse se faire en cas d'urgence ou d'une autre façon intermittente, l'exposition quotidienne a fait l'objet d'une hypothèse prudente.</p> <p>Exposition orale quotidienne estimative = <math>(2 \times qs \times ae) / (p.c. \times 1 \text{ L})</math></p>
<p>Expositions liées à l'application de produits de nettoyage DCCNa</p>	<p>Poudre abrasive nettoyante :</p> <p>Concentration (co) : 1,5 % (FDS, 2017a)</p> <p>Quantité de produit (qp) : 3,9 g (RIVM, 2018). (Cette valeur repose sur la friction qui donne la quantité de produit visée par l'exposition cutanée. Prière de noter que la diffusion, dont le taux de contact est de 2,8 mg/min., et dont la durée du rejet se chiffre à une minute, a également été étudiée, mais son ajout ne modifie pas de façon importante l'estimation de l'exposition cutanée de ce produit.)</p> <p>Exposition cutanée estimative = <math>(co/100 \times qp \times \text{facteur de conversion}) / p.c.</math></p>

	<p>L'exposition par la voie d'inhalation a été estimée au moyen de la Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (BDEMP) pour les produits de nettoyage sous forme de poudre.</p> <p>Exposition par inhalation estimée = <math>(co/100 \times qp \times 56,20 \mu\text{g d'exposition/kg à l'ia manipulé} \times \text{facteur de conversion})/p.c.</math>, où une exposition de 56,20 <math>\mu\text{g/kg}</math> d'ingrédient actif (ia) manipulé est la valeur d'exposition unitaire de la BDEMP pour le mélange et le chargement de poudre mouillable (Pellerin et Macey, 2001).</p> <p>On ne s'attend pas à ce que l'exposition par inhalation à d'autres types de produits soit préoccupante, en raison de la pression de valeur négligeable et parce qu'on ne prévoit pas d'utilisation en poudre ni pulvérisée.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abréviation : p.c. : poids corporel

## Annexe B Lecture croisée

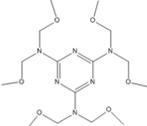
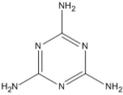
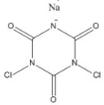
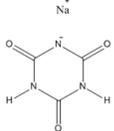
Tableau B-1. Facteurs rattachés aux analogues du groupe des triazines et du triazole

Facteur	Justification
1) Structure chimique L'accent a été placé sur des analogues qui contiennent une structure de base de mélamine ou de triazine.	Des analogues qui ont une structure chimique semblable ont souvent des profils toxicologiques semblables.
2) Métabolites semblables (prédits ou observés). Aucune donnée empirique sur le métabolisme n'a été relevée pour l'hexa(méthoxyméthyl)mélamine. Aucun métabolite n'a été prédit avec la Boîte à outils QSAR de l'OCDE au moyen des simulateurs de métabolisme hépatique S9 et de métabolisme cutané chez les rats. Les métabolites ont été prédits au moyen des simulateurs de métabolisme cutané dans le simulateur OASIS TIMES, mais non dans le simulateur de métabolisme hépatique <i>in vivo</i> chez les rats.	Les analogues qui sont métabolisés par des voies semblables et qui produisent des métabolites apparentés ont souvent un profil toxicologique semblable. Les analogues qui comportent des métabolites toxiques connus (c.-à-d. le formaldéhyde) mais qui ne devraient pas découler du métabolisme de la substance cible n'ont pas été étudiés.
3) Alertes structurales courantes.	Des analogues aux alertes structurales semblables devraient partager plus de similitudes en matière de toxicité.
4) Propriétés physio-chimiques semblables. L'accent a été placé sur les structures chimiques de poids moléculaire, d'hydrosolubilité, de pression de vapeur et de log $K_{oe}$ semblables.	Des analogues aux priorités physio-chimiques semblables pourraient partager des profils toxicologiques et une biodisponibilité semblable.

5) Existence de données sur les effets sur la santé.	Seuls des analogues dont les données sur les dangers affichent une qualité suffisante et dont la voie et la durée d'exposition étaient considérables eu égard aux situations d'exposition ont été jugés applicables pour les besoins de la lecture croisée.
6) Choix et utilisation d'un analogue par évaluation internationale fiable.	Le JECFA a retenu le cyanurate de sodium à titre d'analogue représentant du DCCNa dans son examen de 2004 (JECFA, 2004).

Abréviations : JECFA, Comité mixte Organisation pour l'alimentation et l'agriculture/Organisation mondiale de la Santé d'experts des additifs alimentaires;  $K_{o/e}$ , constante de distribution octanol/eau; Boîte à outils QSAR de l'OCDE, relations quantitatives structure-activité de l'Organisation de coopération et de développement économiques.

**Tableau B-2. Données sommaires<sup>a</sup> sur les propriétés physio-chimiques et la toxicité pour le groupe des triazines et du triazole et leurs analogues**

	Hexa(méthoxy méthyl)mélamine <sup>e</sup>	Mélamine	DCCNa	Cyanurate de sodium
N° CAS	3089-11-0	108-78-1	2893-78-9	2624-17-1
Structure				
MM (g/mol)	390,44	126,1 <sup>b</sup>	219,9	151,1
Pression de vapeur (Pa)	$1,4 \times 10^{-6}$	$9,4 \times 10^{-8}$ ; $1,1 \times 10^{-7}$ <sup>b</sup>	$1,9 \times 10^{-12}$	$1,88 \times 10^{-14}$
Constante de la loi d'Henry (atm·m <sup>3</sup> /mol)	$2,80 \times 10^{-12}$	$1,86 \times 10^{-9}$ <sup>b</sup>	$3,10 \times 10^{-12}$	$8,41 \times 10^{-15}$
Solubilité dans l'eau (mg/L)	$1,49 \times 10^2$	$4,85 \times 10^{3b}$	$2,50 \times 10^5$	$2,23 \times 10^4$
Log K <sub>o/e</sub>	1,6	-1,14 <sup>b</sup>	-0,06	0,62
DL <sub>50</sub> orale (g/kg)	>5 000 mg/kg <sup>c,d</sup>	3 161 mg/kg p.c. (rats) et plus <sup>e</sup>	1 671 mg/kg p.c. (rates) et plus <sup>f</sup>	>5 000 mg/kg p.c. (pour l'acide correspondant) <sup>f</sup>
DL <sub>50</sub> cutanée (g/kg)	—	1 000 mg/kg p.c. (lapin) <sup>e</sup>	>5 000 mg/kg p.c. <sup>f</sup>	—
Génotoxicité	—	Négatif	—	Négatif <sup>f</sup>
Cancérogénicité	—	Positif	—	Négatif <sup>f</sup>
Toxicité à dose répétée (mg/kg p.c./jour)	—	BMDL10 (orale) = 35 mg/kg p.c. par jour  Étude de 13 semaines sur l'exposition par voie orale sur les rats  Urolithiase et hyperplasie accrues de l'épithélium de la vessie	—	DSENO (orale) = 220 mg/kg p.c./jour  Étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité par voie orale chez le rat sur deux ans  Lésions des voies urinaires et au cœur chez les mâles

Abréviations : BMDL, limite de confiance inférieure de la dose repère; p.c., poids corporel; K<sub>o/e</sub>, coefficient de distribution octanol-eau; DL<sub>50</sub>, dose létale médiane; PM, poids moléculaire; DSENO, dose sans effet nocif observé.

<sup>a</sup> À moins d'avis contraire, les données ont été extraites de l'ECHA (2017), d'EPI Suite (c2000–2012), ou de la section des effets sur la santé de ce rapport.

<sup>b</sup> Santé Canada (2016).

<sup>c</sup> Haskell Laboratory (1991).

<sup>d</sup> Eastman Kodak (1991).

<sup>e</sup> Santé Canada (2017).

<sup>f</sup> JECFA (2004).